

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

• **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PARTIAL TRANSLATION:

(19) European Patent Office

(11) Document No.: 107,559 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application No.: 83-401,954.9

(51) Int. Cl.³: A 61 K 9/50
B 01 F 5/06

(22) Filing Date of Application:

October 6, 1983

(30) Convention Priority Data:

October 15, 1982; FR; No. 8,217,311

(43) Publication Date Of
Unexamined Document On
Which No Grant Has
Taken Place:

May 2, 1984; *Bulletin* 84/18

(84) Treaty Nations Cited:

AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU,
NL, and SE

(71) Applicant:

PARFUMS CHRISTIAN DIOR
30 avenue Hoche
75008 Paris, FR

(72) Inventor:

Gérard Redziniak
40 Rue Jacques Duclos
78500 Sartrouville, FR

(72) Inventor:

Alain Meybeck
"Les Poissons"
20 ter rue de Bezons
92400 Courbevoie, FR

(74) Representative:

Gérard Portal et al.
Cabinet Z. Weinstein
20, Avenue de Friedland
75008 Paris, FR

(54) Title:

PROCESS FOR HOMOGENIZING DISPERSIONS OF HYDRATED LAMELLAR
LIPID PHASES, AND SUSPENSIONS OBTAINED BY THIS PROCESS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(57) Abstract:

The present invention concerns a process for homogenizing dispersions of hydrated lamellar lipid phases, and the suspensions obtained by this process.

The process of the invention consists in dispersing a lipid phase or a lamellar lipid phase containing one or more amphiphilic lipids, in a dispersion liquid, and then homogenizing this dispersion A by feeding it at a pressure of between 10,000 and 70,000 kPa into a passage (3) of small width defined between the walls (4a, 4b) of an orifice (4) and the sides (5a, 5b) of a plugging element (5) situated in the cross section of the orifice (4), against the flow of the dispersion A.

The present invention applies in particular to the production of products for cosmetic, pharmaceutical, and medical use.

*


*

*


THIS PAGE BLANK (USPTO)





DEMANDE DE BREVET EUROPEEN


 Numéro de dépôt: 83401954.9



 Int. Cl.: A 61 K 9/50, B 01 F 5/06


 Date de dépôt: 06.10.83


 Priorité: 15.10.82 FR 8217311


 Demandeur: PARFUMS CHRISTIAN DIOR, 30 avenue Hoche, F-75008 Paris (FR)



 Date de publication de la demande: 02.05.84
 Bulletin 84/18


 Inventeur: Redzinski, Gérard, 40 Rue Jacques Duclos, F-78500 Sartrouville (FR)
 Inventeur: Meybeck, Alain, "Les Poissons" 20 ter rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR)

DOC 
 Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT LI
 LU NL SE

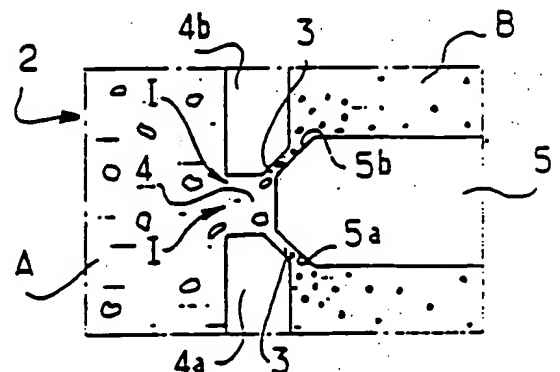

 Mandataire: Portal, Gérard et al, Cabinet Z, Weinstein 20, Avenue de Friedland, F-75008 Paris (FR)


 Procédé d'homogénéisation de dispersions de phases lamellaires lipidiques hydratées, et suspensions obtenues par ce procédé.


 La présente invention concerne un procédé d'homogénéisation de dispersions de phases lamellaires lipidiques hydratées et des suspensions obtenues par ce procédé.

Le procédé de l'invention consiste à disperser une phase lipidique ou une phase lamellaire lipidique contenant un ou plusieurs lipides amphiphiles dans un liquide de dispersions puis à homogénéiser cette dispersion A en l'alimentant sous une pression comprise entre 10 000 et 70 000 K Pa dans un passage (3) de faible largeur défini entre les parois (4b, 4a) d'un orifice (4) et les bords (5a, 5b) d'un élément obturateur (5) disposé dans la section de l'orifice (4), à l'encontre du flux de la dispersion A.

La présente invention s'applique notamment dans la fabrication de produits à usage cosmétique, pharmaceutique et médical.



EP 0 107 559 A1

Procédé d'homogénéisation de dispersions de phases lamellaires lipidiques hydratées. et suspensions obtenues par ce procédé

La présente invention concerne un procédé pour l'homogénéisation de dispersions de phases lamellaires lipidiques hydratées telles que, par exemple, des liposomes, et a plus particulièrement pour objet un procédé d'homogénéisation sous pression d'une telle dispersion.

On connaît déjà plusieurs procédés tels que, par exemple, la dialyse, les ultrasons, des procédés mécaniques, permettant d'homogénéiser une suspension de phases lamellaires hydratées pour obtenir une suspension de phases lamellaires tels que des liposomes, relativement homogène. Toutefois, ces procédés permettent de traiter à chaque opération seulement de petites quantités de suspension et donc sont difficilement exploitables pour la fabrication industrielle de suspension de liposomes.

La présente invention a pour but de remédier à tous ces inconvénients en proposant un nouveau procédé d'homogénéisation d'une dispersion de phases lamellaires lipidiques hydratées permettant d'homogénéiser un volume de suspension de phases lamellaires lipidiques hydratées acceptable d'un point de vue industriel. De plus, la qualité de l'homogénéisation ainsi réalisée permet d'éviter l'addition d'émulsifiants et l'utilisation de conservateurs étant donné que la suspension homogène peut subir une filtration stérilisante, par exemple.

Il permet également d'obtenir, de façon tout à fait inattendue, un taux d'encapsulation très élevée dans lesdites phases lamellaires de substances éventuellement présentes dans la phase aqueuse de ladite suspension.

A cet effet, la présente invention a pour objet un procédé pour l'obtention d'une suspension homogénéisée de phases lamellaires lipidiques hydratées dans un liquide, telles que, par exemple, des liposomes, consis-

tant à disperser une phase lipidique ou une phase lamellaire lipidique contenant un ou plusieurs lipides amphiphiles tels que, par exemple la lécithine ou analogue, dans ledit liquide puis à homogénéiser ladite dispersion en alimentant cette dernière, sous pression, dans un passage de faible largeur défini entre les parois d'un orifice et les bords d'un élément obturateur disposé de manière réglable dans la section dudit orifice, à l'encontre du flux de ladite dispersion, caractérisée en ce que la pression d'alimentation est comprise entre 10 000 kPa environ et 70 000 kPa environ.

Selon une autre caractéristique du procédé on réalise plusieurs passages successifs de la dispersion dans le passage précité. Avantageusement, la pression d'alimentation de la dispersion dans le passage précité est comprise entre environ 10 000 kPa et environ 40 000 kPa et de préférence est de l'ordre de 30 000 kPa environ.

Avantageusement, quand la dispersion est recyclée dans le passage précité, on refroidit celle-ci entre chaque alimentation dans ledit passage.

En outre, selon un mode de réalisation avantageux, la dispersion précitée contient de 50 % à 99,9 % environ de liquide et de 0,1 à 50 % de la phase lipidique précitée contenant un ou plusieurs lipides amphiphiles tels que, par exemple, la lécithine ou analogue, ou de 20 à 99,9 % de liquide et de 80 à 0,1 % de la phase lamellaire lipidique hydratée précitée.

Le liquide précité est, de préférence, une solution aqueuse physiologique de chlorure de sodium ou de D-glucose, le liquide étant éventuellement une solution

d'un produit actif à encapsuler dans la phase lipidique.

5 Selon une autre caractéristique du procédé de l'invention, la suspension à homogénéiser est alimentée sous pression sous une atmosphère inerte.

10 L'invention a également pour objet une suspension de phases lamellaires lipidiques hydratées obtenue par le procédé décrit ci-dessus dont les particules ont une dimension moyenne comprise entre 30 et 150 nanomètres et en moyenne de 100 nanomètres environ, les dimensions ont été évaluées au moyen de la microscopie électronique et leur moyenne à l'aide d'un appareil
15 dit : "Nano-Sizer".

Avantageusement, cette suspension est stérilisée par une filtration stérilisante, de préférence à la température ambiante. Ainsi, il n'est pas nécessaire
20 d'additionner à la suspension homogénéisée obtenue par le procédé de l'invention des additifs de conservation souvent indésirables dans les produits à usage pharmaceutique ou cosmétique.

25 L'invention sera mieux comprise et d'autres caractéristiques, détails et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement au cours de la description explicative qui va suivre faite en référence aux dessins schématiques annexés donnés uniquement à titre d'exemple,
30 et dans lesquels :

La figure 1 est un schéma illustrant le principe du procédé d'homogénéisation de l'invention.

35 La figure 2 est un schéma synoptique illustrant une installation pour la production d'une suspension

homogénéisée selon le procédé de l'invention.

La figure 3 est un diagramme représentant la variation des dimensions des particules contenues dans la suspension en fonction de la durée de traitement de l'homogénéisation ; et

La figure 4 est un diagramme dont la courbe (c) montre la variation de la différence de dimension entre les particules avant le traitement d'homogénéisation et après le traitement d'homogénéisation en fonction de la pression d'alimentation de la suspension et la courbe (d) indique les variations du taux d'encapsulation du produit actif dans la phase lamellaire lipidique hydratée en fonction de la pression d'homogénéisation.

En se référant aux figures 1 et 2, le procédé de l'invention pour l'obtention de suspensions homogénéisées de phases lamellaires lipidiques hydratées dans le liquide telles que, par exemple, une suspension de liposomes, consiste tout d'abord à disperser une phase lipidique ou une phase lamellaire lipidique contenant un ou plusieurs lipides amphiphiles tels que par exemple de la lécithine dans un liquide pour obtenir une dispersion de grosses particules représentées symboliquement par la phase A de la figure 1.

Le liquide est de préférence une solution aqueuse physiologique de chlorure de sodium dans laquelle est éventuellement dissous un produit biologiquement actif et/ou ayant des propriétés organoleptiques, et/ou physicochimiques.

En outre la phase lipidique qui peut contenir un ou plusieurs lipides amphiphiles choisis par exemple

parmi les composés appartenant à la famille des glycolipides, phospholipides ou phospho-aminolipides, tels que par exemple, la lécithine de soja ou d'œuf, peut également contenir des composés à caractère hydrophobe
5 tels que par exemple le cholestérol, l'ubiquinone ou analogue.

Cette phase lipidique peut être obtenue par tout procédé susceptible de former des phases lamellaires,
10 et par exemple par le procédé d'atomisation décrit dans la demande de brevet européen n° 83 400 281.8 déposée le 9 février 1983.

Par ailleurs, la phase lamellaire lipidique dispersée
15 dans le liquide peut être une phase lamellaire lipidique très hydratée ou une phase lamellaire lipidique peu hydratée comme cela sera illustré ci-après dans les exemples, dans laquelle a été éventuellement encapsulé un produit biologiquement actif et/ou
20 possédant des propriétés organoleptiques et/ou physicochimiques.

La dispersion ainsi obtenue est alimentée sous pression au moyen d'une pompe 1 dans un appareil 2 dont le principe est illustré à la figure 1 et comprenant un passage 3 de faible largeur défini entre les parois 4a,
25 4b d'un orifice 4 et les bords 5a, 5b d'un élément obturateur 5 qui est disposé de manière réglable dans la section de l'orifice 4, à l'encontre du flux de la dispersion A représentée par la flèche I. Sous
30 l'effet de la pression et des turbulences provoquées par les faibles dimensions du passage 3, les particules contenues dans la suspension sont réduites en de fines particules de dimensions de l'ordre de quelques
35 dizaines de nanomètres à quelques centaines de nanomètres.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention appliqué dans l'installation illustré à la figure 2, la dispersion est réalisée dans le bac à dispersion 9 au moyen, par exemple, d'une agitation mécanique, la dispersion A ainsi obtenue est aspirée par la pompe 1 puis introduite sous pression dans l'appareil 2. A la sortie de l'appareil, la suspension homogénéisée B obtenue est soit soutirée pour son utilisation soit en partie ou totalement recyclée en amont de la pompe 1 pour un nouveau passage dans l'appareil 2 par le conduit 6 et au moyen des vannes 7, 8. Avantageusement, pour éviter un échauffement de la suspension par ces compressions successives et ces passages dans l'appareil 2, on refroidit la suspension B recyclée au moyen d'un réfrigérateur 11.

Avantageusement, l'alimentation de la suspension A dans la pompe 1 peut être réalisée sous pression à partir d'un réservoir d'alimentation appelé réservoir de pré-alimentation qui peut être constitué soit par le bac de dispersion 9 soit par un autre récipient disposé entre le bac de dispersion 9 et la pompe 1. Dans l'exemple illustré, nous considérons que le bac de dispersion 9 constitue également le réservoir de pré-alimentation sous pression.

Pour effectuer cette pré-alimentation sous pression, le bac de dispersion est rendu étanche aux gaz et on alimente au-dessus de la dispersion A un gaz sous pression, avantageusement un gaz inerte tel que de l'azote, ou un gaz rare, sous une pression comprise entre environ 100 k Pa et 1 000 k Pa pour avoir une atmosphère non oxydante de préférence, par le conduit d'alimentation 10. Cette pré-alimentation sous pression est fortement souhaitée lorsque la dispersion A a une viscosité élevée par exemple de l'ordre de 1 000 à 10 000

- centipoises et notamment pour l'homogénéisation d'une suspension de phases lamellaires lipidiques peu hydratées, ayant une teneur en phase lipidique proche de 50 % environ. De plus, l'alimentation du liquide de dispersion et de la phase lipidique sous forme de poudre ou de la phase lamellaire lipidique à disperser peut être réalisée en continu dans le bac de dispersion 9 par la conduite 12, par exemple.
- 10 Le débit qui peut être traité selon le procédé de l'invention est relativement important et fonction notamment de la viscosité de la dispersion à homogénéiser et de la pression d'alimentation dans l'appareil 2. A titre d'exemple, sous une alimentation
- 15 de 35 000 k Pa, le débit de suspension traitée par le procédé de l'invention est égal à environ 57 litres par heure.

- Par ailleurs, les avantages du procédé d'homogénéisation sous pression de l'invention seront clairement illustrés par les exemples suivant de fabrication de suspension homogénéisée de phases lamellaires lipidiques hydratées, ces exemples ne doivent en aucun cas être considérés comme limitant le cadre de la présente
- 25 invention étant donné que de nombreuses variations et modifications notamment dans les produits utilisés, sont possibles.

Exemple 1

- 30 a) production d'un mélange pulvérulent de constituants lipidiques par atomisation :
- à 20 g de lécithine de soja on ajoute 0,3 g d'ubiquinone et 120 millilitres de chloroforme. Ce mélange est atomisé à 75°C selon le procédé de la demande de brevet européen n° 83400 281.8 . Après 15 mn on obtient
- 35 18 g de poudre jaune sans odeur particulière avec un

rendement de 90 %.

b) obtention d'une dispersion aqueuse :

à 980 g d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %
contenant 1 % de sérum albumine bovine, on ajoute
5 progressivement et sous agitation 10 g de mélange
obtenu dans l'étape (a). L'agitation est poursuivie
pendant 1 heure à température ambiante dans un mélan-
geur à rotor. La dispersion ainsi obtenue apparaît
d'un jaune laiteux.

- 10 c) homogénéisation sous pression de la dispersion :
la dispersion obtenue dans l'étape (b) ci-dessus
est versée dans le réservoir d'alimentation 9 de
l'installation illustrée à la figure 2. On alimente
cette dispersion sous une pression de 40 000 k Pa et
15 un débit de 50 litres par heure.

La dispersion est recyclée en amont de la pompe
d'alimentation. L'homogénéisation est maintenue pendant
5 minutes et la suspension homogénéisée obtenue a une
20 apparence homogène jaune et opalescente.

Le tableau ci-dessous indique la taille moyenne des
particules mesurées au nano-sizer ainsi que l'obser-
vation au microscope électronique des particules de
25 la suspension.

Tableau 1.

5	Traitement	Tailles des particules dispersées (nm)	Observations microscopiques
10	Avant homogénéisation sous pression	308	Liposomes
	Après homogénéisation sous pression	101	Liposomes

- 15 Cet exemple montre qu'il est possible d'homogénéiser une dispersion de liposomes avec un débit de passage de la solution dans l'appareil 2 élevé. De plus, comme le procédé de l'invention peut être mis en œuvre de manière continue, il est donc possible d'homogénéiser
- 20 une quantité importante d'une dispersion de liposomes ou de phases lipidiques, et donc de produire industriellement une telle suspension homogénéisée. La suspension ainsi obtenue présente des propriétés tout à fait comparables et même supérieures à celles obtenues par des
- 25 techniques de laboratoire de recherche utilisant par exemple l'évaporateur rotatif et la sonification.

Exemple 2

a) production d'une poudre par atomisation

- 30 Dans un bécher de 100 millilitres on introduit 5 g de lécithine de soja solubilisées dans 25 millilitres de chloroforme et 0,05 g de dopamine dissoute dans 10 millilitres de méthanol.
- 35 La solution obtenue est atomisée selon le procédé de l'exemple 1 à 75°C et on recueille une poudre blanche.

b) obtention d'une dispersion

La poudre recueillie en (a) est introduite dans un b cher de 1 litre contenant 5 g de polypeptides de collagène en solution dans 500 millilitres de solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Le mélange est soumis à une agitation magnétique pendant 2 heures à température ambiante.

A la fin de l'agitation, la taille moyenne des liposomes mesurée au nano-sizer est de 254 nanomètres.

c) homog n sation sous pression de la dispersion

On alimente la dispersion obtenue en (b) dans l'orifice 3 de l'appareil 2 sous une pression de 40 000 KPa et un débit de 50 litres par heure avec recyclage de la solution en amont de la pompe d'alimentation. L'homog n sation est maintenue pendant 5 minutes et la taille moyenne des liposomes de la suspension est égale à 98 nanomètres.

20 Exemple 3

Dans un b cher de 2 litres on introduit 10 g de poudre de lécithine de soja obtenue par atomisation, selon le procédé de l'exemple 1, 10 g de polypeptides de collagène et 920 g d'une solution physiologique de NaCl   0,9 %. On mélange pendant 15 minutes à température ambiante au moyen d'un agitateur à hélice.

La dispersion ainsi obtenue est ensuite traitée aux ultrasons à l'aide d'un sonificateur à lames vibrantes pendant 1 heure sous refroidissement. A la suite de ce traitement, la taille moyenne des liposomes passe de 300 nanomètres à 190 nanomètres.

Ensuite, on soumet la suspension obtenue après sonification à une homog n sation sous pression conforme au procédé de l'invention en alimentant ladite

suspension sous une pression de 35 000 K Pa.

On détermine la taille moyenne des liposomes à différentes durées d'homogénéisation sous pression. Les résultats obtenus sont représentés par la courbe (a) de la figure 4 portant en ordonnées la taille moyenne des liposomes et en abscisses la durée d'homogénéisation à 35 000 K Pa.

10 Ces résultats montrent que l'on obtient très rapidement des particules de dimension moyenne de l'ordre de 100 nanomètres ce qui est nettement inférieur aux dimensions obtenues par le procédé de sonification.

15 Exemple 4

Dans un b cher de 1 litre on introduit 25 g de poudre de lécithine de soja obtenue par atomisation, selon le procédé de l'exemple 1, 2,5 g de sel disodique d'adénosine triphosphate (Na_2ATP) et 472,5 g d'une solution de NaCl   0,9 %. On mélange pendant 15 minutes à
20 température ambiante au moyen d'un agitateur à hélice. On soumet la suspension ainsi obtenue au procédé d'homogénéisation sous pression de l'invention avec une
25 pression d'alimentation de 40 000 K Pa. La taille des liposomes ainsi obtenue est mesurée pour différentes durées de traitement. Les résultats obtenus sont représentés par la courbe (b) de la figure 3 qui montre
comme dans l'exemple 3 que l'on obtient très rapidement
30 des particules de taille moyenne d'environ 100 nanomètres.

D'après les exemples 3 et 4, on déduit donc que le procédé d'homogénéisation de l'invention permet d'obtenir une suspension ayant des particules de taille moyenne très petite même si l'on traite une dispersion
5 contenant des particules de taille moyenne relativement élevée.

De plus, sur des dispersions préparées comme dans l'exemple 4, on effectue une homogénéisation sous
10 pression pendant une durée déterminée de 5 minutes à différentes pressions d'alimentation. A chaque suspension obtenue on mesure la taille moyenne des particules ou liposomes ainsi que le taux d'encapsulation de Na_2ATP dans ces liposomes.

15 Les résultats obtenus sont représentés par les courbes (c) et (d) de la figure 4.

La courbe (c) représente la variation de la différence
20 de taille moyenne des liposomes entre la taille avant homogénéisation sous pression et la taille après 5 minutes de traitement pour différentes pressions de travail. La diminution maximum de taille moyenne des particules est obtenue pour des pressions supérieures
25 à environ 20 000 K Pa.

La courbe (d) représente le pourcentage d'encapsulation de Na_2ATP obtenu après 5 minutes d'homogénéisation sous pression de la suspension de liposomes, à différentes
30 pressions d'alimentation. Cette courbe montre que l'on obtient un taux d'encapsulation maximum pour des pressions d'alimentation comprise entre 10 000 k Pa et 40 000 k Pa environ.

En outre, il ressort de cette même figure 4, qu'à une pression de 30 000 K Pa environ, la courbe (c) traduisant la finesse des liposomes après homogénéisation et la courbe (d) indiquant le taux d'encapsulation obtenu passent toutes deux par un maximum. Ceci montre l'intérêt, dans le procédé selon l'invention, de choisir des pressions de cet ordre de grandeur.

Exemple 5

10 a) Préparation d'une phase lamellaire lipidique peu hydratée :

On verse dans le bac de dispersion 9 de l'installation représentée à la figure 2, 3 kilogrammes d'une solution aqueuse, par exemple, une solution physiologique de NaCl contenant un produit physiologiquement actif tel qu'un extrait d'aloès et 3 kilogrammes d'une poudre de lécithine obtenue par atomisation selon le procédé de l'exemple 1 qui peut contenir un constituant à caractère hydrophobe. On obtient ainsi une phase lamellaire lipidique peu hydratée.

20 b) production de la suspension homogénéisée :

A la phase lamellaire lipidique peu hydratée on ajoute une solution aqueuse de dilution contenant par exemple 0,9 % de NaCl ou 0,5 % de d-glucose pour obtenir une dispersion contenant de 0,10 à 80 % de la phase lamellaire lipidique peu hydratée, puis on alimente ce mélange dans le passage 3 de l'appareil 2 pour réaliser une homogénéisation sous pression. Le taux d'encapsulation de l'extrait d'aloès dans les liposomes ainsi produits est compris entre 50 et 70 % environ.

Dans une variante, la phase lamellaire peu hydratée peut être préparée par dispersion de la poudre atomisée de lécithine contenant éventuellement un constituant à caractère hydrophobe dans une quantité inférieure d'une solution aqueuse à encapsuler. On peut ainsi

obtenir une phase lamellaire lipidique peu hydratée contenant jusqu'à 80 % de phase lipidique.

Le mélange est réalisé par exemple au broyeur à rouleaux, et est ensuite dilué dans une solution

- 5 aqueuse de dilution pour obtenir une dispersion contenant de 0,1 à 80 % de ladite phase lamellaire lipidique peu hydratée comme indiqué ci-dessus. Le taux d'encapsulation de la solution à encapsuler est compris également entre 50 et 70 %.

10

Les exemples ci-dessus montrent qu'il est possible avec le procédé d'homogénéisation de l'invention, d'obtenir des suspensions homogénéisées de liposomes ou de phases lamellaires lipidiques peu hydratées

- 15 stables. Comme le volume de dispersion traitée par unité de temps est important et que le procédé peut être conduit en continu, il est donc possible de produire des quantités importantes de dispersion de phases lamellaires lipidiques compatibles avec

20 une production industrielle.

Par ailleurs, comme la dimension des liposomes est de l'ordre de 100 nanomètres environ, il est possible de stériliser ces suspensions par filtration stérili-

- 25 sante compte tenu que les micro-organismes ou bactéries ont des dimensions supérieures à 220 nanomètres.

Ainsi, on peut stériliser à froid la suspension de liposomes ce qui est très important compte tenu que

- 30 les composés constituant les liposomes ou encapsulés dans lesdits liposomes sont souvent dégradables par la température. De plus, comme la suspension est stérilisée, il n'est plus nécessaire d'ajouter des conservateurs.

35

Par ailleurs, comme la suspension obtenue est très

homogène, il n'est généralement pas nécessaire d'ajouter des émulsionnants pour stabiliser cette suspension.

Le procédé d'homogénéisation sous pression de
5 l'inversion, permet donc d'obtenir des suspensions de liposomes présentant une meilleure stabilité et homogénéité que celle obtenue par dialyse-ét permet surtout de produire notamment, de manière continue avec un taux d'encapsulation satisfaisant des quantités
10 industrielles de dispersion ce qui n'est absolument pas possible avec le procédé d'homogénéisation aux ultrasons. De plus, l'homogénéisation sous pression peut être effectuée à froid sans élévation de température tandis que le procédé aux ultrasons demande un refroidis-
15 sement de la solution pour éviter une dégradation des produits constituant les liposomes.

Toutefois, comme le montre la baisse du taux d'encapsulation observée dans l'exemple 4, l'alimentation de
20 la dispersion sous une pression trop élevée peut aboutir à une détérioration des liposomes. En outre à pression trop élevée, on obtient un échauffement important des solutions (dispersions) qui est souvent préjudiciable.

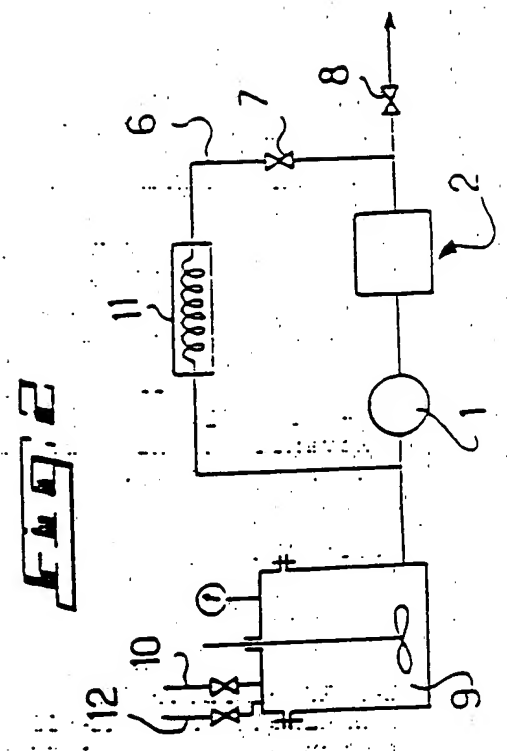
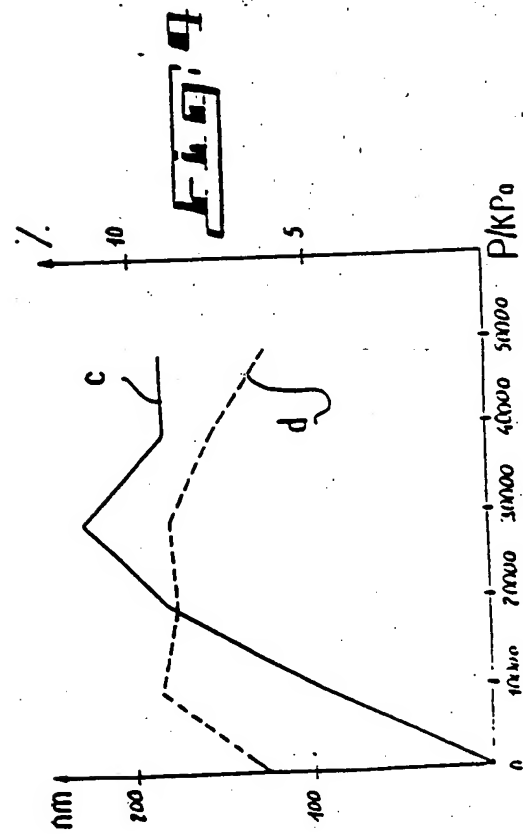
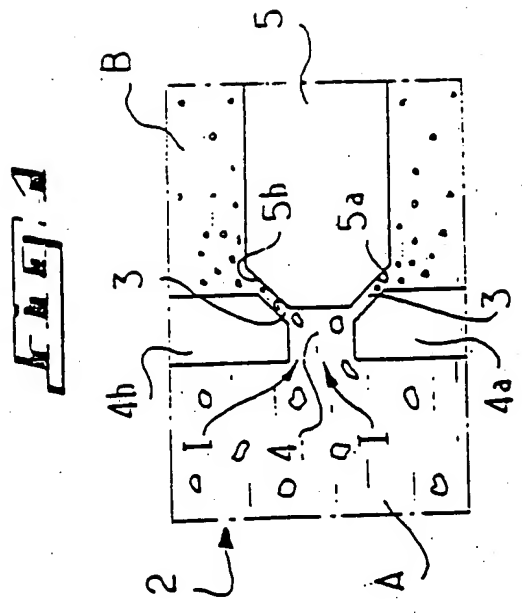
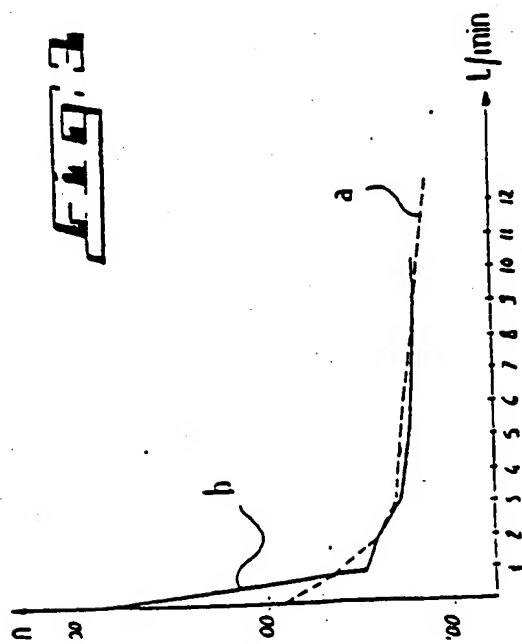
Revendications

1. Procédé pour l'obtention de suspension homogénéisée de phases lamellaires lipidiques hydratées dans un liquide telle que, par exemple, une suspension de liposomes, consistant à disperser une phase lipidique ou une phase lamellaire lipidique contenant un ou plusieurs lipides amphiphiles tels que par exemple, la lécithine, et éventuellement un ou plusieurs composants à caractère hydrophobe, dans ledit liquide puis à homogénéiser ladite dispersion, en alimentant cette dernière, sous pression, dans un passage de faible largeur défini entre les parois d'un orifice et les bords d'un élément obturateur disposé de manière réglable dans la section dudit orifice, à l'encontre du flux de ladite dispersion, caractérisée en ce que la pression d'alimentation est comprise entre environ 10 000 K Pa et environ 70 000 K Pa.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression d'alimentation précitée est comprise entre 10 000 K Pa environ et 40 000 K Pa environ.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la pression d'alimentation précitée est de 30 000 K Pa environ.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la phase lamellaire lipidique est une phase lamellaire lipidique peu hydratée ayant une teneur en phase lipidique entre 50 % et 80 % environ.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on réalise plusieurs passages successifs de la dispersion dans le passage précité,

avec éventuellement un refroidissement de ladite dispersion entre chaque passage.

- 5 6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la dispersion précitée contient de 50 % à 99,9 % de liquide et de 50 à 0,1 % de la phase lipidique ou de 20 à 99,9 % de liquide et de 80 à 0,1 % de la phase lamellaire lipidique hydratée précitée.
- 10 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la dispersion à homogénéiser est pré-alimentée sous pression dans un dispositif effectuant l'alimentation sous pression de la dispersion
- 15 dans le passage précité.
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ladite pré-alimentation sous pression de la dispersion est réalisée sous atmosphère inerte ou
- 20 non oxydante.
9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le liquide de dispersion précité est une solution d'un produit biologiquement
- 25 actif et/ou possédant des propriétés organoleptiques et/ou physicochimiques.
10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le liquide précité de la dispersion
- 30 est une solution aqueuse physiologique de chlorure de sodium ou de d-glucose.
11. Suspension de phases lamellaires lipidiques hydratées, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par
- 35 le procédé selon l'une des revendications 1 à 10.

0107559





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0107559

Numero de la demande

EP 83 40 1954

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 7)
X, Y	EP-A-0 036 676 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) * Résumé; page 21, ligne 5 - page 24, ligne 13; revendications *	1-13	A 61 K 9/50 B 01 F 5/06
Y	CH-A- 366 518 (W. LENDI) * Revendications; figures; page 2, ligne 81 - page 3, ligne 84 *	1, 7	
Y	EP-A-0 004 223 (PAPAHADJOPOULOS) * Revendications; exemples *	4, 6, 8, 9, 10	
A	"HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS", édition 4, vol. 7, partie A, page 448, 1971, Springer-Verlag, Berlin, DE * Page 448, alinéa 7 *	13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 7)
			A 61 K 9/00 B 01 F 5/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 10-01-1984	Examineur VANHECKE H.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

UK 01/000 1503 03 02